ANEMIES HEMOLYTIQUES CONGENITALES

I. SYNDROME THALASSEMIQUE

1-DEFINITIONS -GENERALITES

LES THALASSEMIES : sont des affections génétiques de l'hémoglobine, transmises sur le mode autosomique récessif, caractérisées par un défaut quantitatif de synthèse d'une chaine de globine :

- α –thalassémies si la chaine α est touchée.
- β –thalassémie si la chaine β est touchée.

Dans la β-thalassémie le déséquilibre du production des chaines de globine affecte la chaine β, l'excès relative des chaines α va avoir des conséquences biologiques et cliniques.

L'HEMOGLOBINE : est la protéine contenue dans les hématies permettant le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone sur l'un de ses constituants, l'hème.

L'hémoglobine adulte est constituée de 2 chaines protéiques α et β identique 2 à 2.

LES HEMOGLOBINOPATHIES : sont des maladies du sang dues à une anomalie qualitative ou quantitative et héréditaire de l'hémoglobine.

Il existe deux groupes d'anomalies :

- Anomalies de la structure de l'une ou l'autre des chaines : anomalie qualitative de l'hémoglobine : la drépanocytose.
- Anomalies de la synthèse des chaines protéiques de l'hémoglobine : anomalie quantitative des chaines : les thalassémies.

2- β THALASSEMIE : est une anémie hémolytique congénitale, caractérisée dans la forme homozygote par un défaut partiel ou total de la synthèse des chaines β globuline de l'hémoglobine avec par conséquence un excès de chaines α libres responsable d'érythropoïèse inefficace, d'hémolyse et de surcharge en fer.

2-1/ Physiopathologie

La β-thalassémie est due à des mutations du gène β situé sur le chromosome 11, entrainant une abolition totale β^0 ou partielle β^+ de la synthèse de chaine β (HbA), aboutissant à un excès des chaines α ,ce qui induit à :

- Une anémie par hémolyse.
- Une augmentation de l'hémoglobine F.
- Une surcharge en fer.

2-2/ Etude clinique :

- ***TDD :*** β- thalassémie majeure (maladie de Cooley) : la maladie est diagnostiquée entre 6 mois et 2 ans quand l'anémie du nouveau né ne se répare pas.
- ***CDD :*** la synthèse normale des chaines de globine n'est complète que vers l'âge de 6mois, c'est à cet âge que commenceront à apparaitre les signes cliniques.

-cassure de la courbe de croissance, PCM, SPMG, d'autant plus que l'anamnèse est évocatrice (ATCDS familiaux d'hémolyse chronique, ou décès dans la fratrie).

- ***Signes cliniques :***
  - Pâleur : constante souvent associée à un ictère conjonctival.
  - Hépato splénomégalie.
  - Dysmorphisme cranio-facial en raison de l'hyperplasie érythropoiétique : élargissement des os malaires, hypertélorisme, aplatissement de la base du nez, protrusion du rebord du maxillaire supérieure et de la lèvre supérieure. L'hypertrophie des pommettes et l'étirement des yeux donnent un faciès mongoloide
  - Retard staturo-pondéral.
  - Susceptibilité aux infections.
- **Les signes biologiques :**
  1- FNS : anémie sévère (4 à 7g/dl) microcytaire hypochrome ;le taux de GB normal ou légèrement augmenté, ou diminué en cas d'hyper splinisme ;le taux de plaquette est normal ou légèrement augmenté.
  2- Taux de réticulocytes >120000 (anémie régénérative).

3- Frottis sanguin : anisocytose , microcytose, poikylocytose, hypochromie, cellules cibles, ponctuations basophiles. On note par ailleurs une érythroblastose et myélémie.
4- Bilirubine indirecte est augmentée.
5- Fer sérique et férritinémie sont élevés.
6- L'électrophorèse de l'hémoglobine permet le diagnostic avec la présence constante d'un pourcentage élevé d'HbF(20à100%), HbA2(2à7%), HbA1 parfois présent.
7- Enquête familiale : trait thalassémique chez les deux parent (pseudopolyglobulie et microcytose à la FNS,HbA2> 3.3%).

➢ **Les signes radiologiques :**

- élargissement de la voute du crane avec des striations (aspect en poil de brosse).
- ostéoporose et aspect aréolaire de l'os.
- amincissement des corticales.

2-3. **Evolution :** les complications sont liées à l'hypoxie chronique et à la surcharge en fer qui est responsable de retard pubertaire, retard de croissance, insuffisance thyroïdienne, et surrénalienne, atteinte hépatique, insuffisance cardiaque .Avec un support transfusionnel bien conduit, la survie est prolongée.

2-4.**Formes cliniques :**

➢ B- thalassémie majeure.
➢ B- thalassémie intermédiaire : les manifestations cliniques se situent entre la thalassémie majeure et le trait thalassémique.
➢ B-thalassémie mineure (trait thalassémique) : cette forme est présente chez les hétérozygotes, elles sont généralement asymptomatiques.

2-5. **Diagnostic différentiel :**

➢ Autres anémies hémolytiques : microsphérocytose, enzymopathies, drépanocytose.
➢ Autres causes de microcytose : carence martiale, anémie inflammatoire.

2-6. Diagnostic prénatal : est réalisable par amniocentèse si les deux allèles causaux ont été identifiés.

2-7.Conseil génétique : la transmission est autosomale récessive, le conseil génétique doit être proposé.

2-8. Traitement :

➢ Transfusion régulières pour maintenir un taux d'Hb >10g/dl, transfusion du CG phénotypés et filtrés, dans le but de déprimer l'erythropoièse inefficace et de supprimer l'hémolyse nécessitant une prévention de l'hémochromatose par une

chélation du fer faisant appel au Désféral (déféroxamine amp), Exjade(déférasirox cp).

- Traitement préventif des infections par Ospen.
- Splénectomie en cas de splénomégalie massive avec hypersplénisme.
- Transplantation médullaire allo génique, le seul traitement efficace.

3- DREPANOCYTOSE :

C'est une hémoglobinopathie très fréquente dans certains pays, en particulier l'Afrique sub saharienne et ses migrants. C'est une anomalie de structure de l'hémoglobine, lié à un changement du 6ème acide aminé de la chaine β : acide glutamique par de la valine : cette hémoglobine se polymérise lors de l'hypoxie, ce qui entraine des micro thromboses.

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, dans ce groupe d'affection ressortent 3 formes : la drépanocytose homozygote Hb SS, la drépanothalassémie Sβ, et l'hémoglobinose SC.

3-1.PHYSIOPATHOLGIE :

- L'Hb S résulte d'une mutation ponctuelle du 6ème acide aminé de la chaine β de globine, l'acide glutamique est remplacé par une valine, le codon normale GAG en position 6 est remplacé par GUG d'où polymérisation de l'Hb à l'état désoxygéné et formation de longues fibres d'HbS rigides (érythrocytes en faucille). In vivo les érythrocytes deviennent rigides, s'agglutinent et bloquent les vaisseaux les plus étroits(œil, os, rate...).
- Les hématies sont déformées en faucille : falciforme : drépanocytes.
- Les drépanocytes interrompent le flux sanguin en bloquant des plus petits vaisseaux sanguins : phénomènes de stase vasculaire avec acidose et hypoxie : polymérisation.
- Le processus de vaso-occlusion entraine crises douloureuses et infections en raison de la mauvaise irrigation des tissus.

3-2. Etude clinique :

3-2-1. Signes clinique :

TDD : Drépanocytose homozygote chez l'enfant de moins de 10 ans :

- Les nouveau né ne sont pas anémiques à cause de l'effet protecteur de l'hémoglobine F. les premier signes apparaissent vers le 2eme ou 3eme trimestre, les manifestations sont variables.
- L'état général est conservé, le retard pondéral plus marqué que le retard statural, la dysmorphie cranio-facial est inconstante, et moins marqué que dans la thalassémie.
- Signes d'anémie hémolytique : pâleur avec subictère, SPMG (elle involue par la suite dans la forme SS), HPMG.
- Crises drépanocytaires :
    - Crises douloureuses vaso occlusives : elles sont aigues, douloureuses, dues à une falciformation intra vasculaire responsable d'un infarctus tissulaire, les douleurs osseuse sont fréquentes, en particulier les mains et les pieds avant l'âge de 5 ans , les douleurs thoraciques et abdominales, des accidents vasculaires, neurologique sont classiques.
    - Crises de séquestration splénique.

- Crise d'érythroblastopénie, souvent favorisée par des infections bactérienne ou virales.
- Les lésions viscérales et osseuses par des micro thromboses.
- Les infections : causes habituelle de décès.

3-2-2.Signes biologiques :

Anémie constante, modérée avec Hb(7à10 g /dl), normocytaire ou légerment macrocytaire(VGM :90à110fl), très régénérative, hyperleucocytose(>15000/mm^3), le taux de plaquette est normal.

- Au frottis sanguin : une anisopoikylocytose avec Présence d'hématies falciformes (drépanocyte), une myélémie, et une érythroblastose modérées sont notées.
- Hyperbilirubinémie indirecte (>10mg/l), la sidérémie peut être modérément élevée.
- Electrophorèse de l'hémoglobine : absence d'HbA, HbS>80% avec présence d'un taux variable d'HbA2 et d'HbF.
- Enquête familiale : les deux parents sont drépanocytaires hétérozygotes (Hb Aà60% et HbS à 40%).

3-3.EVOLUTION : sur un fond d'hémolyse chronique surviennent des complications ponctuelles(crises drépanocytaires, infections puis devenant chroniques à l'âge adulte, faisant de la drépanocytose une véritable maladie systémique par atteinte poly viscérale.

-Entre 6mois et 05ans : complications infectieuses, crise de séquestration splénique aigue, crises vaso-occlusive(syndrome main-pied), crise hémolytique et aplasique : érythroblastopénie(parvo virus).

-Entre 5ans et 20ans :crises vaso-occlusives (crises douloureuses osseuses et articulaires, abdominales, AVC, syndrome thoracique, priapisme, hématurie en rapport avec une nécrose papillaires). Complications infectieuses et hématologiques.

-Adulte au delà de 20ans : complications viscérales dégénératives.

3-4.Traitement :

Il existe un pic de mortalité entre 1 et 3 ans causé par l'infection. Avec une prise en charge précoce, la probabilitéde survie à l'age de 20ans est de 85%.

- Surveillance régulière : fréquence des complications, prise en charge familiale et scolaire.
- Vaccination contre le pneumocoque,
- Prophylaxie par la pénicilline,
- Traiter les crises douloureuses : hydratation et analgésiques,
- Transfusion : crise de déglobulisation ou de séquestration, préparation à une chirurgie,
- L'hydrea est utilisé dans les formes particulièrement sévères.
- GMO
- Conseil génitique